



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 59/84, A61K 31/19, 31/215, 7/00, C07C 33/38, 47/238, 69/618, 233/11, 239/18, 251/48, 323/62, C07D 295/185, 339/08 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 98/22423 (43) Date de publication internationale: 28 mai 1998 (28.05.98) |
|--|-----------|--|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02063

(22) Date de dépôt international: 17 novembre 1997 (17.11.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/14098 19 novembre 1996 (19.11.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). DIAZ, Philippe [FR/FR]; Le Jardin de Saint-Antoine, 241, route de Saint-Antoine, F-06200 Nice (FR).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.P., 90, rue du Gal Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

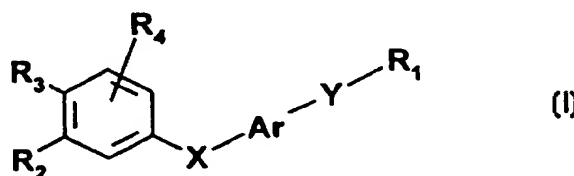
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USES

(54) Titre: COMPOSES BIAROMATIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS



(57) Abstract

The invention concerns novel bi-aromatic compounds of general formula (I): (I) and their use in pharmaceutical compositions for use as human or veterinary medicine (in particular for treating dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmologic disorders), or for use in cosmetic compositions.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés biaromatiques qui présentent comme formule générale (I) ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NI | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

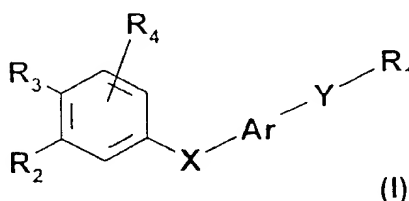
COMPOSES BIAROMATIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10 Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou
15 immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans
20 le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25 La présente invention concerne des composés peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



30

dans laquelle:

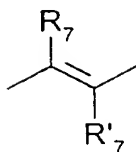
- | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| - R ₁ représente | (i) le radical | -CH ₃ , |
| | (ii) le radical | -CH ₂ -O-R ₅ , |
| | (iii) le radical | -O-R ₅ , |
| | (iv) le radical | -CO-R ₆ , |

40

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

- Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) et (b) suivantes:



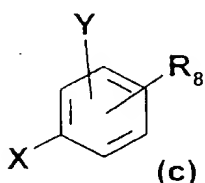
(a)



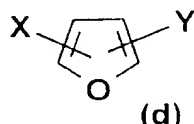
(b)

R₇ et R'₇ ayant les significations données ci-après,

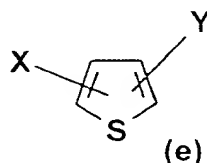
- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (c) à (f) suivantes:



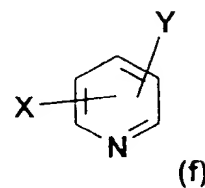
(c)



(d)



(e)



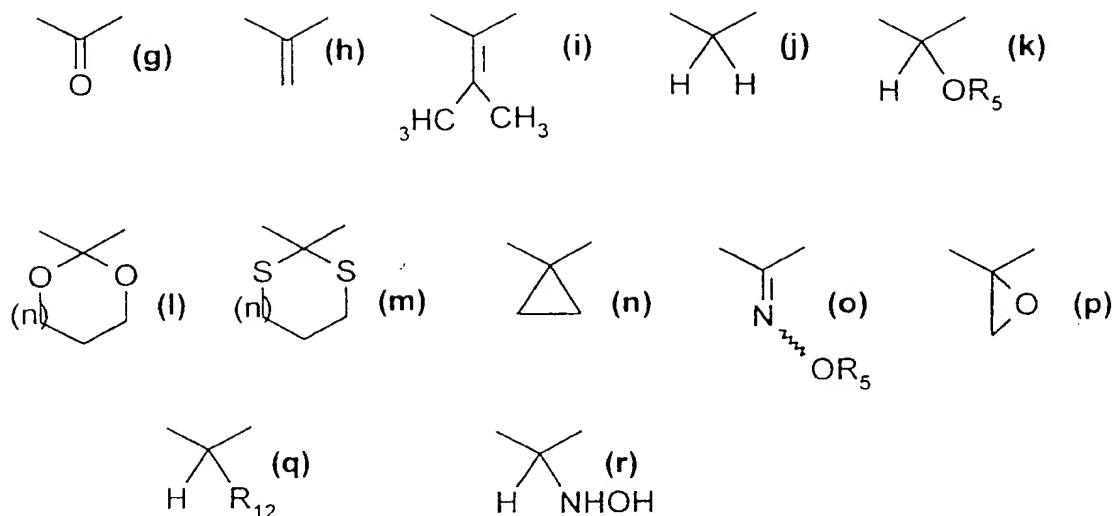
(f)

dans lesquelles le radical Y est en position ortho ou méta par rapport au radical X, X et Y de ces formules correspondant à X et Y représentés dans la formule (I).

R₈ ayant la signification donnée ci-après,

- X représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -SO-, -SO₂-, -N(R₉)- ou un radical choisi parmi les radicaux de formules (g) à (r) suivantes:

3



5

R_5 , R_9 , R_{12} et n ayant les significations données ci-après,

- R_2 et R_3 , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe constitué par :

10

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényle de la formule (I) est substitué par au moins deux atomes de carbone,

15

(iii) un radical alkyle linéaire ou ramifié,

(iv) un radical $-OR_5$,

20

(v) un radical $-SR_5$,

(vi) un radical polyéther,

25

R_5 ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

30

étant entendu que, lorsque R_2 et R_3 ne forment pas un cycle, au moins un des radicaux R_2 et R_3 a une signification (ii) mentionnée ci-dessus,

- R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical -OR₅, un radical polyéther,

5 - R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

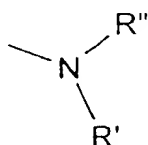
R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

10 - R₆ représente :

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

15 (c) un radical de formule:



20 R' et R'' ayant les significations données ci-après,

(d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

25 - R₇, R'₇ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- n est un nombre entier égal à 0 ou 1,

30 - R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R₁₂ représente un radical alkyle inférieur,

40 - R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

45 et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit préférentiellement de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle linéaire ou ramifié un radical linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ayant de 1 à 20, de préférence de 1 à 12, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, nonyle et dodécyle. Lorsqu'il est inférieur, le radical alkyle comprend généralement de 1 à 6 atomes de carbone. On préfère un radical méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle et hexyle.

Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 3 à 20, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

Parmi les radicaux alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényl de la formule (I) est substitué par au moins deux atomes de carbone, on peut citer les radicaux isopropyle, tertiobutyle, 1,1-diméthylhexyle et 1,1-diméthyldécyle. De préférence, ces radicaux présentent au maximum 20 atomes de carbone, encore plus préférentiellement au maximum 12 atomes de carbone. De manière avantageuse, le radical (ii) est le radical tertiobutyle.

Par radical alkényle, on entend un radical ayant de 2 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles.

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Parmi les radicaux aryle éventuellement substitués, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

Parmi les radicaux aralkyle, éventuellement substitués, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Parmi les radicaux polyéther, on préfère un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy, méthoxyéthoxyméthoxy, méthoxyméthoxyéthyl, méthoxyméthoxypropyl et méthoxyhexyloxy.

Lorsque les radicaux R₄ et R₈ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phényl]acrylique.

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phényl]acrylique.

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phényl]acrylique.

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phényl]acrylique.

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phényl} acrylate d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl) vinyl]phenyl}
acrylique.

- 5 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl}
acrylique.

10

3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

15

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl}
acrylique.

3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

20

Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl) vinyl]phenyl}
acrylique.

3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

25

Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl}
acrylique.

30

3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl}
acrylique.

35

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] phenyl}
acrylique.

5 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate
d'éthyle.

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl}
acrylique.

10 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl}
acrylate d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl}
acrylique.

15 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl}
acrylate d'éthyle.

20 Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl}
acrylique.

3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-
methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

25 Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-
2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

3-{3-[Hydroxyimino-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-
methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

30 Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-
2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

35 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-
yl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Acide 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]
dithian-2-yl]-phenyl}-acrylique

40 Acide 3-{3-[Hydroxylamine-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-
2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

3-{3-[Hydroxylamine-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

- 5 Acide 3-{2-[Hydroxylamine-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

3-{2-[Hydroxylamine-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

10

Acide {3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque.

- 15 Acide {3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

Acide {2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

- 20 Acide {2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

25

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

- 30 Acide 3-{4-Hydroxy-3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

Acide 3-{3-Hydroxy-2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

- 35 Acide 3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-4-méthoxyphenyl}-acrylique

Acide 3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-3-méthoxyphenyl}-acrylique

40

Acide 3-{4-Hydroxy-3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

5 Acide 3-{3-Hydroxy-2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

Acide 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-4-méthoxyphenyl}-acrylique

10 Acide 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-3-méthoxyphenyl}-acrylique

3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

15

3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

20 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

3-{2-[1-(5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

25 *N*-Ethyl-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

N-Ethyl-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

30

N-Ethyl-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

35 *N*-Ethyl-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

1-Morpholin-4-yl-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

1-Morpholin-4-yl-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

5 1-Morpholin-4-yl-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

1-Morpholin-4-yl-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

10

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

15 *N*-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

20 *N*-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

25

3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

30 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

3-{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

35 3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-
prop-2-en-1-ol

5 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-
prop-2-en-1-ol

3-{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-
prop-2-en-1-ol

10 Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement
préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes, les
conditions ci-dessous sont respectées :

R₁ représente le radical -CO-R₆

15 Ar représente les radicaux de formule (c) ou (f)

X représente les radicaux de formule (g), (h), (n) ou (m)

20 R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un
cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou
éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

25 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des
composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés
aux figures 1 et 2.

30 Les composés de formule I(a) peuvent être obtenus (Fig. 1) à partir du sel
de sodium ou de potassium des dérivés thiol (6) par couplage avec des dérivés
halogénés (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé en présence d'un
catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant
alcoolique tel l'alcool éthylique ou butylique. Comme catalyseur on peut en
particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium par exemple les
complexes de Ni^{II} avec diverses phosphines et le
tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0).

35 Les dérivés thiols (6) pouvant être obtenus à partir des dérivés phénoliques (3)
via les dérivés dialkylthiocarbamates (4) et (5) selon les conditions générales
décrites par M. Newman et H. Karnes dans J. Org. Chem 1966 31 3980-4.

40 Les dérivés phénoliques (3) pouvant être obtenus par une réaction de type
Friedel et Crafts à partir d'un phénol (2) et d'un dérivé dihalogéné (1) en présence
d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium.

45 Les dérivés de formule I(a) lorsque R₁ est une fonction acide peuvent être
aussi obtenus à partir des dérivés (8) par une réaction de type Horner-Emmons
avec le triéthylphosphonoacétate en présence d'une base telle l'hydrure de
sodium puis saponification de la fonction ester avec la soude ou la potasse dans
un solvant alcoolique.

Les composés de formule I(b) peuvent être obtenus (Fig. 1) à partir des dérivés benzaldéhydes (8) par transformation de la fonction aldéhyde en fonction acétylène par exemple en utilisant la réaction de Corey-Fuchs puis lithiation et réaction avec par exemple le chloroformiate d'éthyle, le CO₂. Les dérivés (8) peuvent être obtenus à partir du sel de sodium ou de potassium des dérivés thiol (6) par couplage avec des dérivés benzaldéhydes de préférence un dérivé bromé ou iodé en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel l'alcool éthylique ou butylique.

Les composés de formule I(c) peuvent être obtenus (Fig. 1) par une réaction de type Heck entre des dérivés halogénés (10) et des esters de l'acide acrylique en présence de triéthylamine ou de carbonate de potassium et d'acétate de palladium et de triphénylphosphine. Les dérivés (10) pouvant être obtenus par couplage du sel de sodium des dérivés phénoliques (3) avec des dérivés halogénés (9), de préférence un dérivé iodé, en présence d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure dans un solvant tel la pyridine.

Les dérivés de formule I(d) et I(h) peuvent être obtenus (Fig. 2) à partir des dérivés (11) par une réaction de type Friedel et Crafts avec respectivement les chlorures d'acide (12) et (13) dans un solvant tel le dichlorométhane en présence de chlorure d'aluminium.

Les dérivés de formule I(e) peuvent être (Fig. 2) obtenus à partir des dérivés I(d) par une réaction de type Wittig en utilisant le bromure de méthyltriphenyl phosphonium en présence d'une base telle le tert-butylate de potassium ou l'hexamethyldisilazide de potassium.

Les dérivés de formule I(f) et I(g) peuvent être obtenus (Fig. 2) par une réaction de type Heck entre respectivement les dérivés halogénés (15) et (16) et des esters de l'acide acrylique. Les dérivés (15) pouvant être obtenus par acétalisation ou thioacétalisation des dérivés cétoniques (14) par exemple en utilisant l'éthanedithiol ou le propanedithiol dans le dichlorométhane en présence d'un catalyseur comme le trifluorure de bore étherate, ou en utilisant l'éthylèneglycol ou le propylèneglycol dans un solvant aromatique tel le toluène en présence d'acide para-toluènesulfonique.

Les dérivés (14) pouvant être obtenus par une réaction de type Friedel et Crafts entre les dérivés (11) et des chlorures d'acide halogénés plus particulièrement des chlorures d'acide iodés.

Les dérivés (17) pouvant être obtenus à partir des dérivés cétoniques (14) tout d'abord par une réaction de Wittig en utilisant le bromure de méthyltriphenyl phosphonium en présence d'une base telle le tert-butylate de potassium ou l'hexamethyldisilazide de potassium, puis par cyclopropanation soit en utilisant le chloriodométhane et le diéthylzinc ou le diiodométhane et le zinc.

Lorsque R_1 représente le radical $-\text{COOH}$, les composés sont préférentiellement préparés en protégeant R_1 par un groupe protecteur de type allylique, benzylique ou tert-butylique.

Le passage à la forme libre peut être effectué :

- 5 - dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire.
 - dans le cas d'un groupe protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène, au moyen d'un catalyseur tel le palladium sur charbon.
10 - dans le cas d'un groupe protecteur tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilane.

15 Lorsque R_1 représente une fonction alcool les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés aldéhydiques correspondants par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol), ou par couplage du dérivé halogéné correspondant avec un dérivé de l'alcool 3-(tributylétain)allylique.

20 Lorsque R_1 représente une fonction aldéhyde les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés alcools par oxydation en présence d'oxyde de manganèse, de pyridinium dichromate ou du réactif de Swern.

25 Lorsque R_1 représente une fonction amide les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés carboxyliques correspondants par réaction avec des amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques soit par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide ou en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de carbonyldiimidazole.

30 Les produits de formule générale (I) peuvent servir de produits de départ pour la fabrication d'autres composés de formule générale (I). Ces dérivés seront obtenus selon les méthodes classiques de synthèse employées en chimie, telles que celles décrites dans "Advanced Organic Chemistry" de J. March; John Wiley and Sons, 1985.

35 Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles du groupe R_1 comme indiqué ci-dessous :

| | |
|--------------------|-----------------------|
| acide carboxylique | -> ester |
| ester | -> acide carboxylique |
| acide | -> chlorure d'acide |
| chlorure d'acide | -> amide |
| acide | -> amide |
| acide | -> alcool |
| alcool | -> aldéhyde |
| amide | -> amine |
| thiol | -> thioéther |
| thioéther | -> sulfoxyde |
| thioéther | -> sulfone |
| acide sulfonique | -> ester sulfonique |

acide sulfonique -> sulfonamide
acide sulfinique -> ester sulfinique

Ces composés se lient aux récepteurs RXRs, certains possédant une activité agoniste, d'autres une activité antagoniste.

- 5 Les propriétés de binding et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs sont déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : MARTIN. B et al, Skin Pharmacol., 1992, **5**, 57-65 ; CAVEY. M. T. et al, Anal. Biochem., 1990, **186**, 19-23 ; LEVIN et al, Nature 1992, **355**, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, **90**, 30-4 ; ALLENBY et al, J. Biol. Chem., 1994, **269**, 16689-95.

15 L'activité agoniste RXRs est aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens/thyroïdiens autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur cette même partie de la peau du mammifère avant, pendant ou après l'étape (i) une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs, (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des récepteurs RXRs.

25 L'activité antagoniste RXR α est évaluée dans le test de transactivation par détermination de la dose (IC₅₀) qui inhibe de 50% l'activité transactivatrice d'un agoniste sélectif RXR α : l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)nicotinique (CD 2809) selon le protocole suivant :

30 Les cellules Hela sont co-transfectées avec un vecteur d'expression codant pour RXR α (p565-RXR α) et un plasmide rapporteur contenant l'élément de réponse 1/2 CRBP II cloné en amont du promoteur hétérologue de la thymidine kinase et du gène rapporteur de la chloramphénicolm-acétyl-transférase (CAT). Dix-huit heures après co-transfection les cellules sont traitées avec une concentration fixe du CD 2809 et des concentrations croissantes de la molécule à évaluer. Après vingt-quatre heures de traitement le dosage de l'activité CAT est effectué par ELISA. La concentration fixe de CD2809 utilisée est 5 10⁻⁸M et correspond à son EC₅₀.

40 La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

- 45 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie

5 parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison

10 de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de

15 laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous

20 forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence

25 comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le

30 traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à

40 activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de

45 formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou

géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

5

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

10

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émollients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

15

20

25

30

35

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

40

EXEMPLE 1

45

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phényl] acrylique.

(a) Chlorure de 3-iodobenzoyle.

Dans un ballon, on introduit une solution de 15 g (0,06 mole) d'acide 3-iodobenzoïque dans 100 ml de dichlorométhane anhydre et ajoute 13 ml (0,063 mole) de dicyclohexylamine et agite pendant une heure. On ajoute ensuite 4,6 ml (0,063 mole) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec, reprend par l'éther éthylique anhydre, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore le filtrat. On recueille 17 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(b) 3-iodophenyl-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 10,3 g (55 mmoles) de 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalene 8,1 g (60,5 mmoles) de chlorure d'aluminium et 100 ml de dichlorométhane. A 0°C, on introduit goutte à goutte une solution de 16,1 g (65 mmoles) de chlorure de 3-iodobenzoyl préparé précédemment dans 50 ml de dichlorométhane et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 12,5 g (54,6%) du dérivé cétonique attendu de point de fusion 130-1°C.

(c) 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylate de méthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit une solution de 2 g (4,8 mmoles) de 3-iodophenyl-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone dans 30 ml de DMF et ajoute successivement 1,7 g de carbonate de potassium, 1,4 g de chlorure de tétrabutylammonium et 600 µl (6,2 mmoles) d'acrylate de méthyle. On dégaze le milieu réactionnel en faisant barboter dans la solution un courant d'argon et introduit 22 mg (0,1 mmole) d'acétate de palladium. On chauffe à 55°C pendant six heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 1,39 g (77%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 103-4°C.

(d) acide 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

Dans un ballon, on introduit une solution de 1,8 g (4,8 mmoles) de l'ester méthylique précédent dans 20 ml de THF et ajoute 20 ml d'une solution de soude 2N. On agite à température ambiante pendant six heures, évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. on recueille 1,5 g (86%) d'acide 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-

5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique de point de fusion 160-5°C.

5 **EXEMPLE 2**

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

- 10 (a) 3-iodophenyl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)méthanone.

De manière analogue à l'exemple 1(b) par réaction de 11,8 g (58 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtalène avec 18,7 g (68 mmoles) de chlorure de 3-iodobenzoyl, on obtient 6,5 g (82%) du dérivé cétonique attendu sous forme d'une huile jaunâtre.

- 20 (b) 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 6,54 g (15 mmoles) de 3-iodophenyl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)méthanone avec 1,8 ml (19,7 mmoles) d'acrylate de méthyle, on obtient 6,5 g (100%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile orangée.

- 25 (c) acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

De manière analogue à l'exemple 1d) à partir de 6,5 g (15 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 2,1 g (38%) d'acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique de point de fusion 176-7°C.

35 **EXEMPLE 3**

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl]acrylique.

40 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,26 g (5,7 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol 1,3 g (5,7 mmoles) d'acide 3-bromocinnamique et 100 ml de d'alcool tert-butylique. On introduit par petites quantités 2,3 g (20 mmoles) de tert-butylate de potassium puis 200 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) puis chauffe à reflux pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50-50).

Après évaporation des solvants, on recueille 610 mg (29%) d'acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl] acrylique de point de fusion 193-4°C.

5

EXEMPLE 4

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl] acrylique.

10

(a) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol.

15

Dans un tricol on introduit 50,8 g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthyl hexane 30 g (0,27 mole) de 2-méthylphénol et 500 ml de dichlorométhane. A 0°C on ajoute par petites quantités 14,8 g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium et agit à température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec le dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, on recueille après séchage 54,4 g (90%) de phénol attendu de point de fusion 125-6°C.

20

(b) O-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldiméthylthiocarbamate.

25

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4,1 g (0,138 mole) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 200 ml de DMF. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g (0,115 mole) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol dans 100 ml de DMF et agit jusqu'à cessation du dégagement gazeux, on ajoute ensuite une solution de 18,55 g (0,15 mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyl dans 200 ml de DMF et agit pendant huit heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 20 g (68%) du produit attendu de point de fusion 110-1°C.

30

35

(b) S-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldiméthylthiocarbamate.

40

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 20,1 g (65,8 mmoles) du produit précédent et chauffe à 240°C pendant six heures. On extrait le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 18,1 g (90%) du produit attendu de point de fusion 138-9°C.

45

(c) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol.

Dans un ballon, on introduit 23 g (75 mmoles) du produit précédent et 300 ml d'alcool méthylique. On ajoute 30 g (75 mmoles) d'hydroxyde de sodium et

chauffe à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre. Le solide obtenu est lavé à l'eau, séché, on recueille 18 g (99%) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol de point de fusion 97-8°C.

5

(d) acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phenyl] acrylique

10

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5 g (21,4 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol 5 g (21,4 mmoles) d'acide 3-bromocinnamique et 100 ml de d'alcool tert-butylique. On introduit par petites quantités 8,4 g (74,8 mmoles) de tert-butylate de potassium puis 650 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) puis chauffe à reflux pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 5,6 g (69%) d'acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phenyl] acrylique de point de fusion 198-9°C.

20

EXEMPLE 5

25

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

a) 6-[1-(2-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4,7-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène.

30

Du tert-butylate de potassium (7,26 g, 64,8 mmol) est additionné à une solution de 2-iodophényl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) méthanone (20g, 46,3 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphonium (21,5g, 60,2 mmol) dans le THF (100 ml). Le mélange est agité 20h à température ambiante. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice. Solide blanc. Masse: 17,5 g, Rendement: 88%.

35

RMN d ppm:

¹H/CDCl₃: 1.23 (s, 6H); 1.27 (s, 6H); 1.66 (s, 4H); 2.30 (s, 3H); 5.48 à 5.53 (dd, 2H); 6.88 à 7.33 (m, 5H), 7.89 (d, 1H).

40

¹³C/CDCl₃: 14.1, CH₃/ 31.9, 4*CH₃/ 33.8, 2*Cq/ 35.2, 2*CH₂/ 98.0, Cq(C-I)/ 120.3, Cq (C=C)/ 127.8, CH/ 128.4, CH/ 128.5, CH/ 128.8, CH/ 130.4, CH/ 132.8,

45

Cq/ 137.8, Cq/ 140.1, CH/ 142.0, Cq/ 144.2, Cq/ 146.8, Cq/ 151.4, Cq.

(b) 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle.

Une solution de 6-[1-(2-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4,7-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (17,2 g, 40 mmol), de diacétate de palladium (1,02 g, 4,5 mmol), de tributylamine (21,9 ml, 92 mmol) dans le méthanol (500 ml) est
 5 chauffée 3h à 100°C sous pression de monoxyde de carbone (3 bars). Après concentration à l'évaporateur sous vide à 40°C, l'huile obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée trois fois à l'eau. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide brun. Masse: 9,9 g. Rendement: 69%. TF: 53°C.

10 ¹H/CDCI₃: 1.22 (s, 6H); 1.26 (s, 6H); 1.65 (s, 4H); 2.06 (s, 3H); 3.49 (s, 3H); 5.38 à 5.48 (dd, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.29 à 7.46 (m, 4H); 7.53 à 7.56 (m, 1H).

¹³C/CDCI₃: 20.6, CH₃/ 31.8, 4*CH₃/ 33.8, 2*Cq/ 35.2, 2*CH₂/ 51.9, CH₃/ 118.0, Cq/ 127.2, CH/ 128.4, CH/ 128.6, CH/ 128.9, CH/ 130.2, CH/ 130.7, CH/ 131.7,
 15 Cq/ 132.9, Cq/ 138.0, Cq/ 141.7, Cq/ 142.5, Cq/ 144.1, Cq/ 149.2, Cq/ 169.5, Cq.

(c) 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde.

20 Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (17,3 ml, 17,3 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (2,5 g, 6,9 mmol) dans le toluène (50ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis
 25 traitée par une solution de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

L'huile obtenue est agitée à TA 4h en présence de dichromate de pyridinium (5g, 13,3 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 ml), puis la solution est filtrée sur silice et
 30 concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide blanc. Masse: 1,2 g, Rendement: 52%. F= 55°C

¹H/CDCI₃: 1.26 (s, 6H); 1.28 (s, 6H); 1.68 (s, 4H); 2.18 (s, 3H); 5.30 (d, 1H); 5.71 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.39 (dt, 1H); 7.49 (dt, 1H); 7.96
 35 (dd, 1H); 10.32 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 20.5, CH₃/ 31.7, 4*CH₃/ 33.8, 2*Cq/ 34.5, 2*CH₂/ 122.8, CH₂/ 127.5, CH/ 127.7, CH/ 128.1, CH/ 128.7, CH/ 129.8, CH/ 132.4, Cq/ 133.1, CH/ 134.1, Cq/ 138.4, Cq/ 142.5, Cq/ 144.8, Cq/ 146.3, Cq/ 146.4, Cq/ 192.1, Cq

40 (d) 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

De l'hydrure de sodium à 75% dans l'huile (140 mg, 4,4 mmol), est additionné à un mélange de 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]
 45 phenyl carbaldéhyde (1,2 g, 3,6 mmol) et de triéthylphosphonoacétate (1,1 ml, 5,5 mmol) dans le THF (20ml). Le mélange est agité 2h à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est

concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Masse: 1,28 g, Rendement: 88%.

RMN (250 MHz):

- 5 1H/CDCI3: 1.13 à 1.33 (m, 15H); 1.67 (s, 4H); 1.97 (s, 3H); 4.21 (q, 2H); 5.27 (d, 1H); 5.60 (s, 1H); 6.3 (d, h); 7.01 (s, 1H); 7.1 à 7.21 (m, 2H); 7.23 à 7.31 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 8.05 (d, 1H).
13C/CDCI3: 14.3, CH3/ 20.4, CH3/ 31.8, 4*CH3/ 33.9, 2*Cq/ 35.2, 2*CH2/ 60.3, CH2/ 118.8, CH/ 121.4, CH2/ 127.1, CH/ 127.4, CH/ 128.1, CH/ 128.4, CH/ 129.4, CH/ 129.6, CH/ 132.5, Cq/ 132.9, Cq/ 139.0, Cq/ 142.3, Cq/ 143.2, Cq/ 144.2, CH/ 144.3, Cq/ 148.1, Cq/ 166.8, Cq.
- 10

EXEMPLE 6

- 15 Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl) vinyl]phenyl} acrylique.

- 20 Une solution du produit de l'exemple 5 (1,28 g, 3,2 mmol) et d'hydroxyde de sodium (1,3 g) dans le THF (50ml) est chauffée 6h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Masse: 880 mg, Rendement: 74%. Fp: 200°C.

- 25 1H/CDCI3: 1.26 (s, 12H); 1.67 (s, 4H); 1.93 (s, 3H); 5.29 (d, 1H); 5.61 (d, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.25 à 7.35 (m, 2H); 7.61 (m, 1H); 8.12 (d, 1H).
13C/CDCI: 20.4; CH3/ 31.8; 4*CH3/ 33.9; 2*Cq/ 35.2; 2*CH2/ 117.6; CH/ 121.4; CH2/ 127.2; CH/ 127.5; CH/ 128.1; CH/ 128.5; CH/ 129.7; CH/ 129.9; CH/ 132.5; Cq/ 139.0; Cq/ 142.4; Cq/ 143.4; Cq/ 144.5; Cq/ 146.6; Cq/ 148.3; CH/ 171.9; Cq.
- 30

EXEMPLE 7

3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl) vinyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

- 35 (a) 6-[1-(3-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4,7-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

- 40 Du tert-butylate de potassium (7,26 g, 64,8) est additionné à une solution de 3-iodophényl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)méthanone (20g, 46,3 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphonium (21,5g, 60,2 mmol) dans le THF (100 ml). Le mélange est agité 20h à température ambiante. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.
- 45

Solide blanc. Masse: 19,8 g, Rendement: 99%. Fp: 60°C.

RMN d ppm:

¹H/CDCI₃: 1.26 (s, 6H); 1.29 (s, 6H); 1.69 (s, 4H); 1.96 (s, 3H); 5.22 (d, 1H); 5.68 (s, 1H); 6.98 à 7.29 (m, 6H); 7.58 (dt, 1H); 7.70 (t, 1H).

¹³C/CDCI₃: 20.0, CH₃/ 31.9, 4*CH₃/ 33.9, 2*Cq/ 35.2, 2*CH₂/ 94.5, Cq/ 116.0, CH/ 128.2, 2*CH/ 129.9, CH/ 132.7, Cq/ 135.3, CH/ 136.3, CH/ 137.8, Cq/ 142.2, Cq/ 143.4, Cq/ 144.3, Cq/ 148.6, Cq.

(b) 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle

Une solution de 6-[1-(3-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4,7-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (10,8 g, 25 mmol), de diacétate de palladium (650 mg, 2,9 mmol), de tributylamine (13,8 ml, 58 mmol) dans le méthanol (300 ml) est chauffée 3h à 100°C sous pression de monoxyde de carbone (3 bars). Après concentration à l'évaporateur sous vide à 40°C, l'huile obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée trois fois à l'eau. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide brun. Masse: 7,7 g. Rendement: 86%. TF: 75°C.

¹H/CDCI₃: 1.28 (s, 6H); 1.30 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 1.95 (s, 3H); 3.90 (s, 3H) 5.28 (d, 1H); 5.77 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.32 à 7.37 (m, 2H); 7.90 à 7.95 (s, 1H); 8.10 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 19.8, CH₃/ 31.7, 4*CH₃/ 33.7, 2*Cq/ 35.0, 2*CH₂/ 51.9, CH₃/ 115.8, CH₂/ 127.3, CH/ 127.9, 2*CH/ 128.1, CH/ 128.3, CH/ 130.0, Cq/ 131.2, CH/ 132.5, Cq/ 137.9, Cq/ 141.4, Cq/ 142.1, Cq/ 144.1, Cq/ 148.9, Cq/ 167.0, Cq

(c) 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde.

Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (12,5 ml, 12,5 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (1,8 g, 5 mmol) dans le toluène (30ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis traitée par une solution de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

L'huile obtenue est agitée à TA 4h en présence de dichromate de pyridinium (3,6 g, 9,6 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 ml), puis la solution est filtrée sur silice et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide blanc. Masse: 1,6 g, Rendement: 87%. F= 62°C

RMN:

¹H/CDCI₃: 1.28 (s, 6H); 1.31 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 1.95 (s, 3H); 5.31 (d, 1H); 5.79 (d, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.41 à 7.53 (m, 2H); 7.78 (dt, 1H); 7.84 (t, 1H); 10.00 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 20.3, CH₃/ 32.2, 4*CH₃/ 34.2, 2*Cq/ 35.5, 2*CH₂/ 116.7, CH₂/ 125.9, CH/ 128.1, CH/ 128.36, CH/ 128.44, CH/ 128.8, CH/ 132.9, Cq/ 138.1, CH/ 142.5, Cq/ 142.7, Cq/ 149.1, Cq/ 192.8, Cq.

(d) 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

De l'hydrure de sodium à 75% dans l'huile (183 mg, 5,7 mmol), est additionné à un mélange de 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl carbaldéhyde (1,57 g, 4,7 mmol) et de triéthylphosphonoacétate (1,44 ml, 7,25 mmol) dans le THF (30ml). Le mélange est agité 1h à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Masse: 1,5 g, Rendement: 81%.

RMN ¹H (250 MHz):

¹H/CDCI₃: 1.28 à 1.31 (m, 15H); 1.70 (s, 4H); 1.95 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 5.25 (d, 1H); 5.73 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.25 à 7.45 (m, 4H); 7.64 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 14.3, CH₃/ 19.9, CH₃/ 31.8, 4*CH₃/ 33.8, Cq/ 35.2, CH₂/ 60.5, CH₂/ 115.5, CH₂/ 118.2, CH/ 126.56, CH/ 126.61, CH/ 128.0, 2*CH/ 128.6, CH/ 128.8, CH/ 132.6, Cq/ 134.4, Cq/ 138.1, Cq/ 141.8, Cq/ 142.2, Cq/ 144.2, Cq/ 144.7; CH/ 149.2, Cq/ 167.0, Cq.

EXEMPLE 8

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 7 (1,5 g, 3,7 mmol) et d'hydroxyde de sodium (1,5 g) dans le THF (50ml) est chauffée 8h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Masse: 1,1 g, Rendement: 77%. Fp: 195°C.

¹H/CDCI₃: 1.28 (s, 6H); 1.3 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 1.96 (s, 3H); 5.27 (d, 1H); 5.74 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.31 à 7.49 (m, 4H); 7.75 (d, 1H)
¹³C/CDCI₃: 20.3; CH₃/ 32.2; 4*CH₃/ 34.2; Cq/ 34.3; Cq/ 35.5; 2*CH₂/ 116.1; CH₂/ 117.6; CH/ 127.25; CH/ 127.3; CH/ 128.4; 2*CH/ 129.3; CH/ 129.5; CH/ 133.0; Cq/ 134.4; Cq/ 138.4; Cq/ 142.3; Cq/ 142.6; Cq/ 144.6; Cq/ 147.6; CH/ 149.5; Cq/ 172.5; Cq.

EXEMPLE 9

3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

(a) 6-[1-(2-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

Du tert-butyrate de potassium (4,03 g, 36 mmol) est additionné à une solution de 2-iodophényl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)méthanone

(10,5 g, 25,1 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (12 g, 33,6 mmol) dans le THF (50 ml). Le mélange est agité 4h à température. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide blanc. Masse: 9,54 g, Rendement: 91%.

(b) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle

Une solution de 6-[1-(2-iodophényl)-vinyl]-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (9,5 g, 22 mmol), de diacétate de palladium (560 mg, 2,5 mmol), de tributylamine (12 ml, 50 mmol) dans le méthanol (500 ml) est chauffée 3h à 100°C sous pression de monoxyde de carbone (3 bars). Après concentration à l'évaporateur sous vide à 40°C, l'huile obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée trois fois à l'eau. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile jaune. Masse: 6 g. Rendement: 79%.

(c) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde.

Une solution 1M d'hydruure de diisobutylaluminium dans le toluène (6,5 ml, 6,5 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (1 g, 2,8 mmol) dans le toluène (30ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis traitée par une solution de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

L'huile obtenue est agitée à TA 4h en présence de dichromate de pyridinium (2 g, 5,3 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 ml), puis la solution est filtrée sur silice et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile incolore. Masse: 580 mg, Rendement: 64%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Mhz):

1H/CDCl₃: 1.20 (s, 6H); 1.27 (s, 6H); 1.67 (s, 4H); 5.21 (s, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.00 à 7.60 (m, 6H); 8.00 (db, 1H)

(d) 3-{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

De l'hydruure de sodium à 80% dans l'huile (91 mg, 3 mmol), est additionné à un mélange de 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde (800 mg, 2,5 mmol) et de triéthylphosphonoacétate (600 ul, 3 mmol) dans le THF (20ml). Le mélange est agité 1h à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est

concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Masse: 800 mg, Rendement: 82%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Mhz):

- 5 1H/CDCl₃: 1.20 à 1.28 (m, 15H); 1.66 (s, 4H); 4.16 (q, 1H); 5.12 (s, 1H); 5.86 (s, 1H); 6.32 (d, 1H); 6.99 (db, 1H); 7.19 à 7.37 (5H); 7.66 (m, 1H); 7.77 (d, 1H).
13C/CDCl₃: 14.3, CH₃/ 31.8, 4*CH₃/ 34.1, Cq/ 34.2, Cq/ 35.0, CH₂/ 35.1, CH₂/ 60.2, CH₂/ 116.2, CH₂/ 118.9, CH/ 124.2, CH/ 125.2, CH/ 126.4, CH/ 126.5, CH/ 127.7, CH/ 129.5, CH/ 130.6, CH/ 133.4, Cq/ 137.7, CH/ 143.0, Cq/ 143.6, Cq/ 144.7, Cq/ 147.4, Cq/ 166.8, Cq
- 10

EXEMPLE 10

- 15 Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl} acrylique.

- Une solution du produit de l'exemple 9 (800 mg, 2,1 mmol) et d'hydroxyde de sodium (800 mg) dans le THF (30ml) est chauffée 15h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.
- 20

Masse: 475 mg, Rendement: 64%. Fp: 135°C.

- 1H/CDCl₃: 1.20 (s, 6H); 1.25 (s, 6H); 1.65 (s, 3H); 5.11 (d, 1H); 5.86 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 6.96 (dd, 1H); 7.19 à 7.39 (m, 5H); 7.67 (m, 1H); 7.86 (d, 1H).
25 13C/CDCl₃: 31.7, 4*CH₃/ 34.1, Cq/ 34.2, Cq/ 35.1, 2*CH₂/ 117.5, 3*CH/ 124.3, CH/ 125.2, CH/ 126.5, CH/ 126.6, CH/ 127.8, CH/ 130.0, CH/ 130.6, CH/ 132.4, Cq/ 137.6, Cq/ 143.2, Cq/ 144.8, Cq/ 146.0, CH/ 149.5, Cq/ 172.2, Cq

EXEMPLE 11

- 30 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

- (a) 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylcarbonyl) benzoate de méthyle
- 35

- Une solution de 3-iodophényl-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)méthanone (10,5 g, 25,1 mmol), de diacétate de palladium (564 mg, 2,5 mmol), de tributylamine (12 ml, 50,5 mmol) dans le méthanol (500 ml) est chauffée 3h à 100°C sous pression de monoxyde de carbone (3 bars). Après concentration à l'évaporateur sous vide à 40°C, l'huile obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée trois fois à l'eau. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.
- 40

Solide blanc. Masse: 6,6 g. Rendement: 75%. Fp: 135°C.

- 45 (b) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle

Du tert-butylate de potassium (3 g, 26,5 mmol) est additionné à une solution de 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylcarbonyl) benzoate de méthyle (6,6 g, 18,9 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphonium (9,4 g, 26,3 mmol) dans le THF (60 ml). Le mélange est agité 1h à température ambiante. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide blanc. Rendement: 87%. Fp: 64°C.

(c) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde.

Une solution 1M d'hydru de diisobutylaluminium dans le toluène (7,3 ml, 7,3 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (1,1 g, 3,16 mmol) dans le toluène (30ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis traitée par une solution de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

L'huile obtenue est agitée à TA 4h en présence de dichromate de pyridinium (2,2 g, 5,8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 ml), puis la solution est filtrée sur silice et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile jaune. Masse: 800 mg, Rendement: 80%.

RMN 1H/CDCI₃: 1.24 (s, 6H); 1.30 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 5.50 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.08 à 7.29 (m, 2H); 7.50 (t, 1H); 7.64 (dt, 1H); 7.83 à 7.89 (m, 2H).

(d) 3-{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

De l'hydru de sodium à 80% dans l'huile (183 mg, 2,3 mmol), est additionné à un mélange de 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)vinyl] phenyl carbaldéhyde (580 mg, 1,8 mmol) et de triéthylphosphonoacétate (435 µl, 2,2 mmol) dans le THF (20ml). Le mélange est agité 2h à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Masse: 690 mg, Rendement: 98%.

RMN (250 MHz):

1H/CDCI₃: 1.22 à 1.36 (m, 15H); 1.70 (s, 4H); 4.26 (q, 2H); 5.42 (dd, 2H); 6.42 (d, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.24 à 7.52 (m, 6H); 7.68 (d, 1H).

13C/CDCI₃: 14.3, CH₃/ 31.8, 4*CH₃/ 34.2, Cq/ 34.3, Cq/ 35.07, CH₂/ 35.15, CH₂/ 114.0, CH₂/ 118.4, CH/ 125.4, CH/ 126.3, CH/ 126.4, CH/ 127.2, CH/ 128.0, CH/ 128.6, CH/ 130.3, CH/ 134.4, Cq/ 137.8, Cq/ 142.5, Cq/ 144.6, CH/ 144.8, Cq/ 149.5, Cq/ 167.0, Cq.

EXEMPLE 12**Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl) vinyl]phenyl} acrylique.**

Une solution du produit de l'exemple 11 (690 mg, 1,8 mmol) et d'hydroxyde de sodium (285 mg) dans le THF (20ml) est chauffée 8h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Masse: 500 mg, Rendement: 78%. Fp: 140°C.

¹H/CDCI₃: 1.25 (s, 6H); 1.30 (s, 6H); 1.70 (s, 3H); 5.46 (d, 2H); 6.43 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.28 à 7.54 (m, 6H); 7.77 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 31.8, 4*CH₃/ 34.2, Cq/ 34.3, Cq/ 35.0, CH₂/ 35.1, CH₂/ 114.1, CH/ 117.4, CH/ 125.3, CH/ 126.2, CH/ 126.4, CH/ 127.4, CH/ 128.3, CH/ 128.7, CH/ 130.8, CH/ 133.9, CH/ 137.7, CH/ 142.5, Cq/ 144.7, Cq/ 144.8, Cq/ 147.1, Cq/ 149.4, Cq/ 172.2, Cq.

EXEMPLE 13**3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.**

(a) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle.

Une solution de 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (1,2 g, 3,45 mmol) dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon (0,3g) sous une pression de 6 bars d'hydrogène est agitée à température ambiante 4 h. Le mélange est filtré sur célite puis concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Huile incolore. Masse: 1,2 g, Rendement: 100%.

(b) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] carbaldéhyde.

Le 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydruire de diisobutylaluminium pour donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Huile jaune. Masse 1,1g. Rendement: 100%.

¹H/CDCI₃: 1.25 (sb, 12H); 1.66 (sb, 7H); 4.17 (q, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.14 à 7.48 (m, 4H), 7.69 (db, 1H); 7.78 (s, 1H).

(c) 3-{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]} acrylate d'éthyle.

Le 3-{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]}acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur le 3-[1-(5,5,8,8-

tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]carbaldéhyde selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (d).

Huile incolore. Masse: 1,25 g, Rendement: 93%.

¹H/CDCI₃: 1.25 à 1.36 (m, 15H); 1.61 à 1.66 (m, 7H); 4.09 (q, 1H); 4.26 (q, 2H); 6.40 (d, 1H); 6.92 (dd, 1H); 7.14 à 7.38 (m, 7H); 7.65 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 14.4; CH₃/ 31.96; 4*CH₃/ 34.0; Cq/ 34.3; Cq/ 35.3; CH₂/ 44.5; CH₃/ 60.5; CH₂/ 118.1; CH/ 124.8; CH/ 125.6; 2*CH/ 126.6; CH/ 127.6; CH/ 128.9; CH/ 129.8; CH/ 135; Cq/ 140; Cq/ 142; Cq/ 144; Cq/ 145.0; CH/ 147; Cq/ 166; Cq.

EXEMPLE 14

Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl}acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 13 (1,25 g, 3,2 mmol) et d'hydroxyde de sodium (1,3 g) dans le THF (30ml) est chauffée 3 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 750 mg, Rendement: 65%. Fp: 145°C.

¹H/CDCI₃: 1.25 (sb, 12H); 1.61 à 1.66 (m, 7H); 4.11 (q, 1H); 6.42 (d, 1H); 6.93 (dd, 1H); 7.15 à 7.41 (m, 6H); 7.76 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 21.9, CH₃/ 31.9, 4*CH₃/ 34.0, Cq/ 34.3, Cq/ 35.2, 2*CH₂/ 44.5, CH/ 116.8, CH/ 124.7, CH/ 125.5, CH/ 125.9, CH/ 126.5, CH/ 127.9, CH/ 128.9, CH/ 130.3, CH/ 134.0, Cq/ 142.3, Cq/ 142.7, Cq / 144.8, Cq/ 147.4, CH/ 147.6, Cq/ 171.3, Cq.

EXEMPLE 15

3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl}acrylate d'éthyle.

(a) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle.

Une solution de 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phenyl carboxylate de méthyle (1,1 g, 3,48 mmol) dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon (275 mg) sous une pression de 6 bars d'hydrogène est agitée à température ambiante 4 h. Le mélange est filtré sur célite puis concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Huile incolore. Masse: 1,1 g, Rendement: 100%.

(b) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]carbaldéhyde.

Le 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydruire de diisobutylaluminium pour

donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Huile incolore. Masse 1,1g. Rendement: 100%.

1H/CDCI3: 1.20 à 1.30 (m, 12H); 1.58 à 1.74 (m, 7H); 5.13 (q, 1H); 6.91 (dd, 1H); 7.13 à 7.56 (6H); 7.82 (dd, 1H); 10.35 (s, 1H).

(c) 3-{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]} acrylate d'éthyle.

10 Le 3-{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]}acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur le 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]carbaldéhyde selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (d).

Huile incolore. Masse: 450 mg, Rendement: 33%.

15 1H/CDCI3: 1.21 à 1.35 (m, 15H); 1.56 à 1.65 (m, 7H); 4.25 (q, 2H); 4.48 (q, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.14 à 7.37 (m, 5H); 7.49 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)
13C/CDCI3: 14.3; CH3/ 22.0; CH3/ 31.8; 4*CH3/ 33.9; Cq/ 34.2; Cq/ 35.1; CH2/ 35.2; CH2/ 40.2; CH/ 60.4; CH2/ 120.2; CH/ 124.8; CH/ 125.7; CH/ 126.3; CH/ 126.5; CH/ 126.8; CH/ 127.4; CH/ 130.0; CH/ 133.3; Cq/ 142.0; Cq/ 142.4;
20 Cq/ 142.8; CH/ 144.7; Cq/ 145.8; Cq/ 166.9; Cq.

EXEMPLE 16

25 Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl} acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 15 (450 mg, 1,1 mmol) et d'hydroxyde de sodium (450 mg) dans le THF (20ml) est chauffée 15 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 325 mg, Rendement: 79%. Fp: 150°C.

1H/CDCI3: 1.23 à 1.26 (m, 12H); 1.61 à 1.65 (m, 7H); 4.47 (q, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.16 à 7.41 (m, 5H); 7.53 (d, 1H); 8.25 (d, 1H)
35 13C/CDCI3: 22.0, CH3/ 31.8, 4*CH3/ 33.9, Cq/ 34.2, Cq/ 35.2, 2*CH2/ 40.5, CH/ 100.5, CH/ 118.8, CH/ 124.7, CH/ 125.7, CH/ 126.4, CH/ 126.5, CH/ 127.0, CH/ 127.5, CH/ 130.4, CH/ 132.9, Cq/ 142.0, Cq/ 142.5, Cq / 145.2, 2*Cq/ 146.0, CH/ 171.8, Cq.

EXEMPLE 17

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

45 (a) 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] benzoate de méthyle.

Une solution de 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (3,5 g, 9,7 mmol) dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon (900 mg) sous une pression de 6 bars d'hydrogène est agitée à température ambiante 4 h. Le mélange est filtré sur

5 célite puis concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 3,44 g, Rendement: 98%. Fp: 48°C.

¹H/CDCI₃: 1.23 à 1.28 (m, 12H); 1.58 (d, 3H); 1.68 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 5.13 (q, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.19 (dt, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.33 (dt, 1H); 7.75 (dd, 1H).

10 ¹³C/CDCI₃: 19.2, CH₃/ 22.0, CH/ 31.8, 4*CH₃/ 33.7, 2*Cq/ 35.3, 2*CH₂/ 37.1, CH/ 51.9, CH₃/ 124.7, CH/ 125.5, CH/ 128.2, CH/ 128.3, CH/ 129.8, CH/ 131.8, CH/ 133.6, Cq/ 140.5, Cq/ 141.9, Cq/ 142.3, Cq/ 148.0, Cq/ 168.6, Cq.

(b) 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] carbaldéhyde.

Le 2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydruure de diisobutylaluminium pour donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de

20 dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Solide blanc. Masse 1,6 g. Rendement: 53%. Fp: 135 °C.

¹H/CDCI₃: 1.23 à 1.28 (m, 12H); 1.59 (d, 3H); 1.67 (s, 4H); 2.04 (s, 3H); 5.27 (q, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.30 (dt, 1H); 7.46 (dt, 1H); 7.81 (dd, 1H); 10.33 (s, 1H).

25 ¹³C/CDCI₃: 19.7, CH₃/ 22.6, CH₃/ 32.4, 4*CH₃/ 34.3, Cq/ 34.5, Cq/ 35.7, 2*CH₂/ 36.2, CH/ 125.3, CH/ 126.7, CH/ 128.8, CH/ 128.86, CH/ 132.4, CH/ 133.45, Cq/ 133.52, Cq/ 134.4, CH/ 140.5, Cq/ 142.7, Cq/ 143.1, Cq/ 149.9, Cq/ 193.0, CH.

(c) 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]} acrylate d'éthyle.

Le 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]} acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur le 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]carbaldéhyde selon le procédé

35 décrit dans l'exemple 5 (d).

Huile incolore. Masse: 1,9 g, Rendement: 100%.

¹H/CDCI₃: 1.23 à 1.33 (m, 15H); 1.51 (d, 3H); 1.66 (s, 4H); 2.09 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.52 (q, 1H); 6.3 (d, 1H); 7.00 à 7.013 (m, 2H); 7.18 à 7.30 (m, 3H); 7.48 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H).

40 ¹³C/CDCI₃: 13.9, CH₃/ 18.8, CH₃/ 21.3, CH₃/ 31.4, 4*CH₃/ 33.3, Cq/ 33.6, Cq/ 34.8, 2*CH₂/ 36.7, CH/ 60.0, CH₂/ 119.7, CH/ 124.4, CH/ 125.8, CH/ 126.2, CH/ 126.9, CH/ 127.8, CH/ 129.6, CH/ 132.4, Cq/ 132.6, Cq/ 139.6, Cq/ 141.7, Cq/ 142.0, Cq/ 145.5, 2*Cq/ 166.5, Cq.

45 EXEMPLE 18

Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 17 (1,9 g, 4,9 mmol) et d'hydroxyde de sodium (2 g) dans le THF (30ml) est chauffée 4 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 1,1 g, Rendement: 59%. Fp: 192°C.

¹H/CDCI₃: 1.22 à 1.28 (m, 15H); 1.56 (d, 3H); 1.67 (s, 4H); 2.07 (s, 3H); 4.51 (q, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.2 à 7.32 (m, 3H); 7.53 (d, 1H); 8.23 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 19.4; CH₃/ 22.0; CH₃/ 32.0; 4*CH₃/ 34.0; Cq/ 34.2; Cq/ 35.4; 2*CH₂/ 37.4; CH/ 119.3; CH/ 125.0; CH/ 126.5; CH/ 127.0; CH/ 127.7; CH/ 128.5; CH/ 130.7; CH/ 132.8; Cq/ 132.8; Cq/ 140.0; Cq/ 142.4; Cq/ 142.7; Cq/ 145.0; Cq/ 146.4; CH/ 172.2; Cq.

EXEMPLE 19

3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

(a) 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] benzoate de méthyle.

Une solution de 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (2,5 g, 6,9 mmol) dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon (700 mg) sous une pression de 6 bars d'hydrogène est agitée à température ambiante 4 h. Le mélange est filtré sur célite puis concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 2,5 g, Rendement: 99%. Fp: 85°C.

¹H/CDCI₃: 1.22 à 1.29 (m, 15H); 1.62 (d, 3H); 1.62 (s, 4H); 2.14 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.23 à 7.43 (m, 3H); 7.83 (dt, 1H); 7.92 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 19.4, CH₃/ 22.4, CH/ 31.9, 4*CH₃/ 33.8, 2*Cq/ 35.2, 2*CH₂/ 41.0, CH/ 52.0, CH₃/ 124.5, CH/ 127.1, CH/ 128.3, CH/ 129.0, CH/ 130.0, Cq/ 132.3, CH/ 132.9, Cq/ 139.9, Cq/ 142.3, Cq/ 142.6, Cq/ 147.0, Cq/ 167.3, Cq.

(b) 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] carbaldéhyde.

Le 3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydruure de diisobutylaluminium pour donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Huile incolore. Masse 2,1 g. Rendement: 98%.

¹H/ CDCl₃: 1.23 à 1.29 (m, 15H); 1.60 (d, 3H); 1.67 (s, 4H); 2.14 (s, 3H); 4.64 (q, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.39 à 7.45 (m, 2H); 7.66 à 7.71 (m, 2H); 9.97 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 19.6, CH₃/ 22.4, CH₃/ 32.0, 4*CH₃/ 33.9, Cq/ 34.2, Cq/ 35.3, 2*CH₂/ 41.1, CH/ 124.7, CH/ 127.6, CH/ 128.6, CH/ 129.0, CH/ 129.1, CH/ 133.0, Cq/ 134.1, CH/ 136.6, Cq/ 139.8, Cq/ 142.6, Cq/ 142.9, Cq/ 148.0, Cq/ 192.8, CH.

- 5 (c) 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]} acrylate d'éthyle.

Le 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]}acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur le 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]carbaldéhyde selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (d).

Huile incolore. Masse: 2,5 g, Rendement: 96%.

¹H/CDCI₃: 1.24 à 1.35 (m, 15H); 1.60 (d, 3H); 1.67 (s, 4H); 2.13 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 6.37 (d, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.14 à 7.35 (m, 5H); 7.63 (d, 1H)
 15 ¹³C/CDCI₃: 14.0, CH₃/ 19.1, CH₃/ 22.0, CH₃/ 31.4, 4*CH₃/ 33.5, Cq/ 33.7, Cq/ 34.9 CH₂/ 40.7, CH/ 60.1, CH₂/ 117.6, CH/ 124.1, CH/ 125.0, CH/ 127.4, CH/ 128.0, CH/ 128.5, CH/ 129.5 CH/ 132.7, Cq/ 134.0, Cq/ 139.6, Cq/ 142.0, Cq/ 142.3, Cq/ 144.6, Cq/ 147.1, Cq/ 166.8, Cq.

20 EXEMPLE 20

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl} acrylique.

25 Une solution du produit de l'exemple 19 (2,5 g, 6,4 mmol) et d'hydroxyde de sodium (2,5 g) dans le THF (50ml) est chauffée 4 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

30 Solide blanc. Masse: 435 mg, Rendement: 18%. Fp: 187°C.
¹H/CDCI₃: 1.26 à 1.29 (m, 12H); 1.61 (d, 3H); 1.67 (s, 4H); 2.14 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 6.39 (d, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.17 à 7.38 (m, 5H); 7.74 (d, 1H)
¹³C/CDCI₃: 19.9; CH₃/ 22.8; CH₃/ 32.2; CH₃/ 32.3; 2*CH₃/ 32.55; CH₃/ 34.25; Cq/ 34.5; Cq/ 35.7; 2*CH₂/ 41.45; CH/ 117.3; CH/ 124.5; CH/ 126.1; CH/ 128.4;
 35 CH / 128.8; CH/ 129.3; CH/ 130.7; CH/ 133.4; Cq/ 134.4; Cq/ 140.3; Cq/ 142.8; Cq/ 143.1; Cq/ 147.9; Cq/ 148.0; CH/ 172.7; Cq.

EXEMPLE 21

40 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

(a) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] benzoate de méthyle.

45

Du diiodométhane (230 ul, 2,85 mmol) est additionné goutte à goutte à 60°C à un mélange de 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (500 mg, 1,44 mmol) et d'une solution de diéthylzinc 1M

dans l'heptane (2,9 ml, 2,9 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml). Le chauffage est poursuivi 4h. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée par une solution d'HCl 1N, puis par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée. Le même

procédé est répété une fois.
Huile incolore. Masse: 500 mg, Rendement: 100%.

(b) 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] carbaldéhyde.

Le 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium pour donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Huile incolore. Masse 990 mg. Rendement: 61%.

¹H/CDCI₃: 1.13 (s, 6H); 1.21 (s, 6H); 1.42 (t, 2H); 1.48 (t, 2H); 1.62 (s, 4H); 6.69 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.41 (tb, 1H); 7.44 à 7.63 (m, 2H); 7.93 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 17.8, 2*CH₂/ 26.2, Cq/ 31.8, 4*CH₃/ 33.8, Cq/ 34.2, Cq/ 35.0, 2*CH₂/ 122.8, CH/ 123.5, CH/ 126.5, CH/ 127.4, CH/ 127.6, CH/ 131.6, CH/ 134.1, CH/ 135.3, Cq/ 142.3, Cq/ 142.4, Cq/ 144.7, Cq/ 147.6, Cq/ 192.7, Cq.

(c) 3-{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]} acrylate d'éthyle.

Le 3-{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]} acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur 2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]carbaldéhyde selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (d).

Huile incolore. Masse: 800 mg, Rendement: 66%.

¹H/CDCI₃: 1.15 (s, 6H); 1.21 (s, 6H); 1.27 à 1.32 (m, 7H); 1.61 (s, 4H); 4.22 (q, 1H); 6.28 (d, 1H); 6.81 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.26 à 7.39 (m, 2H); 7.55 (t, 2H); 8.30 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 13.7, CH₃/ 16.3, 2*CH₂/ 27.5, Cq/ 31.3, 4*CH₃/ 33.4, Cq/ 33.7, Cq/ 34.7, 2*CH₂/ 59.8, CH₂/ 118.4, CH/ 123.5, CH/ 124.0, CH/ 125.9, 2*CH/ 126.7, CH/ 129.7, CH/ 131.2, CH/ 134.6, Cq/ 141.4, Cq/ 141.5, Cq/ 142.8, CH/ 143.9, Cq/ 144.2, Cq/ 166.2, Cq.

EXEMPLE 22

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]phenyl} acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 21 (800 mg, 2 mmol) et d'hydroxyde de sodium (800 mg) dans le THF (20ml) est chauffée 15 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 400 mg, Rendement: 54%. Fp: 200°C.

¹H/CDCI₃: 1.17 à 1.28 (m, 16H); 1.62 (s, 4H); 6.28 (d, 1H); 6.83 (dd, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 8.45 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 16.4, 2*CH₂/ 27.8, Cq/ 31.6, 4*CH₃/ 33.7, Cq/ 34.1, Cq/ 35.0, 2*CH₂/ 117.6, CH/ 123.9, CH/ 124.3, CH/ 126.3, CH/ 126.5, CH / 127.0, CH/ 130.3, CH/ 131.6, CH/ 134.6, Cq/ 141.5, Cq / 141.9, Cq/ 144.4, Cq/ 144.9, Cq/ 145.6, CH/ 172.0, Cq.

EXEMPLE 23

3-[3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl] acrylate d'éthyle.

(a) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] benzoate de méthyle.

Du diiodométhane (1,1 ml, 13,7 mmol) est additionné goutte à goutte à 60°C à un mélange de 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl] phenyl carboxylate de méthyle (2,2 g, 6,3 mmol) et d'une solution de diéthylzinc 1M dans l'heptane (13 ml, 13 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml). Le chauffage est poursuivi 15 h. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée par une solution d'HCl 1N, puis par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée.

Solide blanc. Masse: 2,3 g, Rendement: 100%.

(b) 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] carbaldéhyde.

Le 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] benzoate de méthyle est soumis à une réduction par l'hydruure de diisobutylaluminium pour donner l'alcool correspondant qui est oxydé en aldéhyde par action de dichromate de pyridinium selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (c).

Huile jaune. Masse 1,1 g. Rendement: 52%.

¹H/CDCI₃: 1.15 à 1.30 (m, 16H); 1.58 (s, 4H); 6.89 (dd, 1H); 7.06 à 7.46 (m, 4H); 7.61 (dt, 1H); 7.68 (s, 1H).

¹³C/CDCI₃: 16.5, 2*CH₂/ 29.5, Cq/ 31.8, 4*CH₃/ 34.0, Cq/ 34.3, Cq/ 35.08, CH₂/ 35.14, CH₂/ 125.7, CH/ 126.3, CH/ 126.5, CH/ 127.4, CH/ 128.9, CH/ 129.3, CH/ 134.9, CH/ 136.5, Cq/ 141.5, Cq/ 142.9, Cq/ 144.8, Cq/ 147.4, Cq/ 192.5, Cq.

(c) 3-{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]} acrylate d'éthyle.

Le 3-{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]} acrylate d'éthyle est formé par action de triéthylphosphonoacétate sur 3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl]carbaldéhyde selon le procédé décrit dans l'exemple 5 (d).

Solide blanc. Masse: 900 mg. Rendement: 100%. Fp: 78°C.

¹H/CDCI₃: 1.15 à 1.36 (m, 19H); 1.59 (s, 4H); 4.17 (q, 2H); 6.31 (1H); 6.87 (dd, 1H); 7.04 à 7.32 (m, 6H); 7.55 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 14.2, CH₃/ 16.3, 2*CH₂/ 29.4, 2*CH₃/ 31.7, 2*CH₃/ 33.8, Cq/ 34.2, Cq/ 34.99, CH₂/ 35.05, CH₂/ 60.3, CH₂/ 118.0, CH/ 125.36, CH/ 125.44, CH/ 126.0, CH/ 126.3, CH/ 128.2, CH/ 128.6, CH/ 130.5, CH/ 134.3, Cq/ 141.8, Cq/ 142.5, Cq/ 144.6, Cq/ 144.7, CH/ 146.7, Cq/ 166.9, Cq.

EXEMPLE 24

10 Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 23 (900 mg, 2,22 mmol) et d'hydroxyde de sodium (900 mg) dans le THF (20ml) est chauffée 4 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 450 mg, Rendement: 54%. Fp: 165°C.

¹H/CDCI₃: 1.27 à 1.35 (m, 16H); 1.66 (s, 4H); 6.41 (d, 1H); 6.95 (dd, 1H); 7.1 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.2 à 7.41 (m, 4H); 7.75 (d, 1H).

¹³C/CDCI₃: 16.4 2*CH₂/ 29.5, Cq/ 31.8, 4*CH₃/ 33.9, Cq/ 34.3, Cq/ 35.1, 2*CH₂/ 117.0, CH/ 125.6, CH/ 125.8, CH/ 126.0, CH/ 126.4, CH / 128.6, CH/ 128.8, CH/ 131.0, CH/ 133.9, Cq/ 141.8, Cq/ 142.7, Cq/ 144.7, Cq/ 147.0, Cq/ 147.3, CH/ 171.9, Cq.

EXEMPLE 25

30 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

a) (3-Iodo-phenyl)-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-methanone oxime

Un mélange de 3-iodophenyl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)méthanone (6g, 13,9 mmol), de chlorhydrate d'hydroxylamine (4,8g, 69,5 mmol) de tamis moléculaire 4 A dans la pyridine (17 ml) est chauffé 8 h. à reflux. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Les deux isomères (cis et trans) sont séparés par chromatographie flash sur colonne de silice.

1er isomère:

Solide blanc. Masse: 2,98 g, Rendement: 48%. Fp: 58°C.

¹H/CDCI₃: 1.23 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.69 (s, 4H); 2.12 (s, 3H); 6.99 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.91 (t, 1H); 7.98 (s, 1H)

¹³C/CDCI₃: 19.5; CH₃/ 32.0; 4*CH₃/ 34.0; Cq/ 34.3; Cq/ 35.1; CH₂/ 35.2; CH₂/ 94.5; Cq/ 126.3; CH/ 126.6; CH/ 128.2; CH/ 129.3; Cq/ 130.1; CH/ 132.9; Cq/ 135.8; CH/ 138.1; Cq/ 138.4; CH/ 142.5; Cq/ 145.8; Cq/ 157.4; Cq.

2ème isomère

Solide blanc. Masse: 720 mg, Rendement: 12%. Fp: 145°C.

¹H/CDCI₃: 1.23 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.69 (s, 4H); 2.12 (s, 3H); 7.07 à 7.08 (m, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.9 (s, 1H)

5 ¹³C/CDCI₃: 20.4; CH₃/ 32.0; 4*CH₃/ 34.1; Cq/ 34.3; Cq/ 35.2; 2*CH₂/ 93.9; Cq/ 128.4; CH/ 129.1; CH/ 129.2; CH/ 129.8; CH/ 133.1; Cq/ 133.8; Cq/ 135.4; Cq/ 138.2; CH/ 138.6; CH/ 142.6; Cq/ 146.2; Cq/ 156.9; Cq.

10 b) 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

15 Une solution de (3-Iodo-phenyl)-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methanone oxime (320 mg, 0,7 mmol), de diacétate de palladium (20 mg, 89 umol), de tributylamine (392 ul, 1,7 mmol) et d'acrylate d'éthyle (78 ul, 0,7 mmol) dans l'acétonitrile (10 ml) est chauffée 4h à 80°C. Le milieu réactionnel est extrait à l'éther éthylique et lavé à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile incolore. Masse: 200 mg. Rendement: 66%.

20 ¹H/CDCI₃: 1.15 (s 6H); 1.20 à 1.33 (m, 9H); 1.50 (s, 4H); 2.06 (s, 3H); 4.16 (q, 2H); 6.30 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.17 à 7.59 (m, 5H); 8.84 (sb, 1H)
¹³C/CDCI₃: 14.0; CH₃/ 19.2; CH₃/ 31.6; 4*CH₃/ 33.7; Cq/ 33.9; Cq/ 34.8; CH₂/ 34.9; CH₂/ 60.3; CH₂/ 118.5; CH/ 125.9; CH/ 126.8; CH/ 128.1; CH/ 128.6; CH/ 128.7; CH/ 129.2; Cq/ 132.5; Cq/ 134.4; Cq/ 136.5; Cq/ 142.2; Cq/ 144.0; CH/ 145.4; Cq/ 157.6; Cq/ 166.7; Cq

EXEMPLE 26

30 3-{3-[Hydroxyimino-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Le même mode opératoire est utilisé pour l'autre isomère de la (3-Iodo-phenyl)-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methanone oxime

Solide jaune. Masse: 430 mg. Rendement: 46%. Fp: 65°C.

35 ¹H/CDCI₃: 1.25 à 1.33(m, 15H); 1.68 (s, 4H); 2.05 (s, 3H); 4.25 (q, 2H); 6.41 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.46 à 7.72 (m, 5H)

EXEMPLE 27

40 Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

45 Une solution du produit de l'exemple 25 (820 mg, 1,76 mmol) et d'hydroxyde de sodium (1 g) dans le THF (30ml) est chauffée 4 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 643 mg, Rendement: 97%. Fp: 185°C.

¹H/CDCI₃: 1.23 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 2.14 (s, 3H); 6.50 (d, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.26 à 7.90 (m, 6H).

EXEMPLE 28

Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-méthyl]-phényl}-acrylique.

Une solution du produit de l'exemple 26 (430 mg, 0,92 mmol) et d'hydroxyde de sodium (500 mg) dans le THF (20ml) est chauffée 4 h à reflux, acidifiée à pH 1 (HCl concentré), extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 340 mg, Rendement: 98%. Fp: 132°C.

¹H/CDCI₃: 1.18 (s, 6H); 1.22 (s, 6H); 1.62 (s, 4H); 1.96 (s, 3H); 6.32 (d, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.30 à 7.65 (m, 5H).

EXEMPLE 29

3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]dithian-2-yl]-phényl}-acrylate d'éthyle.

a) 2-(3-Iodo-phényl)-2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]dithiane.

Un mélange de 3-iodophényl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthyl)méthanone (2g, 4,6 mmol), de trifluoréthérate diéthyl étherate (3,6 mmol) et de propane dithiol (0,5 ml, 5,1 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) est agité à température ambiante 24 h. Le milieu réactionnel est extrait à l'éther éthylique et lavé à l'eau. Après séchage, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide blanc. Masse: 1,54 g, Rendement: 65%.

¹H/CDCI₃: 1.26 (s, 12H); 1.68 (s, 4H); 1.90 à 2.04 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.75 à 2.97 (m, 4H); 6.99 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.73 (s, 1H), 8.09 (t, 1H)

¹³C/CDCI₃: 22.5; CH₃/ 24.2; CH₂/ 29.5; 2*CH₂/ 31.8; 4*CH₃/ 33.8; 2*Cq/ 35.1; 2*CH₂/ 94.2; Cq/ 128.0; CH/ 129.0; CH/ 129.9; CH/ 131.2; CH/ 134.0; Cq/ 136.4; CH/ 137.4; CH/ 141.3; Cq/ 144.1; Cq/ 146.1; Cq

b) 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]dithian-2-yl]-phényl}-acrylate d'éthyle.

Le 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]dithian-2-yl]-phényl}-acrylate d'éthyle est formé à partir de 2-(3-Iodo-phényl)-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3]dithiane selon le procédé décrit dans l'exemple 25 b.

Solide brun. Masse: 770 mg, Rendement: 68%.

¹H/CDCI₃: 1.23 à 1.32 (m, 15H); 1.63 (s, 4H); 1.96 à 2.02 (m, 2H); 2.04 (s, 3H); 2.76 à 2.98 (m, 4H); 2.24 (q, 2H); 6.42 (d, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.84 (sb, 1H)
¹³C/CDCI₃: 14.3; CH₃/ 22.4; CH₃/ 24.3; CH₂/ 29.6; 2*CH₂/ 31.7; 4*CH₃/ 33.7;
 5 Cq/ 33.0; Cq/ 35.1; 2*CH₂/ 60.4; CH₂/ 61.6; Cq/ 118.3; CH/ 126.6; CH/ 128.6;
 CH/ 128.8; CH/ 129.1; CH/ 130.5; CH/ 131.2; CH/ 134.0; Cq/ 134.4; Cq/ 136.5;
 Cq/ 141.2; Cq/ 144.0; Cq/ 144.6; CH+Cq/ 167.0; Cq

EXEMPLE 30

3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-yl]-phenyl}-acrylic acid

De manière analogue à l'exemple 1d) à partir de 960 mg (1,9 mmoles) de 3-{3-[2-(5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-yl]-phenyl}-acrylate d'éthyle, on obtient 770 mg (68%) d'acide 3-{3-[2-(5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-yl]-phenyl}-acrylique.

Solide jaune. Masse: 750 mg, Rendement: 83%.

¹H/CDCI₃: 1.26 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 1.66 (s, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.80 (4H); 7.05 à 7.16 (m, 2H); 7.49 (tb, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.28 (s, 1H).

EXEMPLE 31

Exemples de formulations

1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8

g

| | |
|---------------------------------|---------|
| Composé de l'exemple 3..... | 0,005 g |
| Amidon pré-gélatinisé | 0,265 g |
| Cellulose microcristalline..... | 0,300 g |
| Lactose | 0,200 g |
| Stéarate de magnésium..... | 0,030 g |

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Composé de l'exemple 1..... | 0,050 g |
| Glycérine..... | 0,500 g |
| Sorbitol à 70 %..... | 0,500 g |
| Saccharinate de sodium | 0,010 g |
| Parahydroxybenzoate de méthyle | 0,040 g |
| Arôme q.s. | |

Eau purifiée q.s.p. 5 ml

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

5 Composé de l'exemple 2 0,025 g
 Amidon de maïs 0,060 g
 Lactose q.s.p. 0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

10

2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

15 Composé de l'exemple 4 0,100 g
 Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles
 raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination
 "Eucérine anhydre" 39,900 g
 Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
 Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
 Eau déminéralisée stérile q.s.p. 100,000 g

20

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

25 Composé de l'exemple 6 0,050 g
 Erythromycine base 4,000 g
 Butylhydroxytoluène 0,050 g
 Hydroxypropylcellulose vendue par la
 société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF" 2,000 g
 Ethanol (à 95°) q.s.p. 100,000 g

30 (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

 Composé de l'exemple 5 0,030 g
 Propylène glycol 5,000 g
 Butylhydroxytoluène 0,100 g
 Ethanol (à 95°) q.s.p. 100,000 g

35

(d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

 Composé de l'exemple 8 1,000 g

| | | |
|----|----------------------------------|-----------|
| | Benzylidène camphre | 4,000 g |
| | Triglycérides d'acides gras..... | 31,000 g |
| | Monostéarate de glycérol..... | 6,000 g |
| | Acide stéarique | 2,000 g |
| 5 | Alcool cétylique | 1,200 g |
| | Lanoline | 4,000 g |
| | Conservateurs..... | 0,300 g |
| | Propylène glycol..... | 2,000 g |
| | Triéthanolamine | 0,500 g |
| 10 | Parfum | 0,400 g |
| | Eau déminéralisée q.s.p. | 100,000 g |

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

| | | |
|----|---------------------------------------|-----------|
| | Composé de l'exemple 7..... | 0,500 g |
| 15 | Vitamine D3 | 0,020 g |
| | Alcool cétylique | 4,000 g |
| | Monostéarate de glycérol..... | 2,500 g |
| | Stéarate de PEG 50..... | 2,500 g |
| | Beurre de Karité | 9,200 g |
| 20 | Propylène glycol..... | 2,000 g |
| | Parahydroxybenzoate de méthyle | 0,075 g |
| | Parahydroxybenzoate de propyle | 0,075 g |
| | Eau déminéralisée stérile q.s.p. | 100,000 g |

25 (f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

| | | |
|----|---|-----------|
| | Composé de l'exemple 11..... | 0,050 g |
| | Ethanol..... | 43,000 g |
| | a -tocophérol | 0,050 g |
| 30 | Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich" | 0,500 g |
| | Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids | 3,800 g |
| | Eau | 9,300 g |
| | Propylène glycol qsp..... | 100,000 g |

35

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 10..... 0,05 g

| | | |
|---|--|----------|
| | Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil" | 1,00 g |
| | Propylène glycol..... | 20,00g |
| | Ethanol..... | 34,92 g |
| | Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)..... | 40,00 g |
| 5 | Butylhydroxyanisole | 0,01 g |
| | Butylhydroxytoluène..... | 0,02 g |
| | Eau qsp..... | 100,00 g |

10 (h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

| | | |
|----|---|-----------|
| | Composé de l'exemple 13..... | 0,050 g |
| | Acide rétinoïque | 0,010 g |
| | Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" ..par la société | |
| 15 | "GATTEFOSSE" | 15,000 g |
| | Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société | |
| | "GATTEFOSSE" | 8,000 g |
| | Perhydrosqualène..... | 10,000 g |
| 20 | Conservateurs..... | qs |
| | Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)..... | 8,000 g |
| | Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique | 0,050 g |
| | Eau purifiée qsp | 100,000 g |

25 (i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

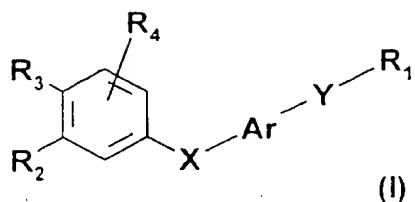
| | | |
|----|---|----------|
| | Composé de l'exemple 9..... | 0,020 g |
| | 17-valérate de bétaméthasone | 0,050 g |
| | S-carboxyméthyl cystéine | 3, 000 g |
| 30 | Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS" | 4,000 g |
| | Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS" | 1,800 g |
| 35 | Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE" .. | 4,200 g |
| | Propylène glycol..... | 10,000 g |
| | Butylhydroxyanisole | 0,010 g |

| | | |
|----|--|-----------|
| | Butylhydroxytoluène..... | 0,020 g |
| | Alcool cétostéarylique | 6,200 g |
| | Conservateurs..... | q.s. |
| | Perhydrosqualène..... | 18,000 g |
| 5 | Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL" | 4,000 g |
| | Triéthanolamine (99 % en poids) | 2,500 g |
| | Eau q.s.p..... | 100,000 g |
| 10 | (j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante : | |
| | Acide lactique..... | 5,000 g |
| | Composé de l'exemple 10..... | 0,020 g |
| 15 | Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS" | 4,000 g |
| | Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS" | 1,800 g |
| 20 | Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" .. | 4,200 g |
| | Propylène glycol..... | 10,000 g |
| | Butylhydroxyanisole | 0,010 g |
| | Butylhydroxytoluène..... | 0,020 g |
| | Alcool cétostéarylique | 6,200 g |
| 25 | Conservateurs..... | q.s. |
| | Perhydrosqualène..... | 18,000 g |
| | Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" . par la société "DYNAMIT NOBEL" | 4,000 g |
| 30 | Eau q.s.p..... | 100,000 g |

REVENDICATIONS

5

1/ Composés biaromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle:

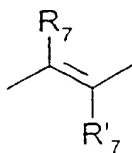
- | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| - R ₁ représente | (i) le radical | -CH ₃ , |
| | (ii) le radical | -CH ₂ -O-R ₅ , |
| | (iii) le radical | -O-R ₅ , |
| | (iv) le radical | -CO-R ₆ , |

20

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

25

- Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) et (b) suivantes:



(a)



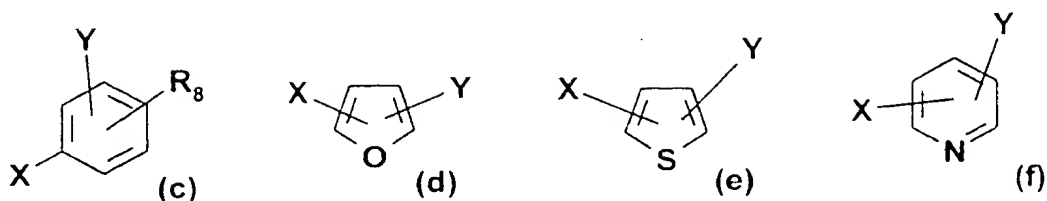
(b)

30

R₇ et R'₇ ayant les significations données ci-après,

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (c) à (f) suivantes :

35



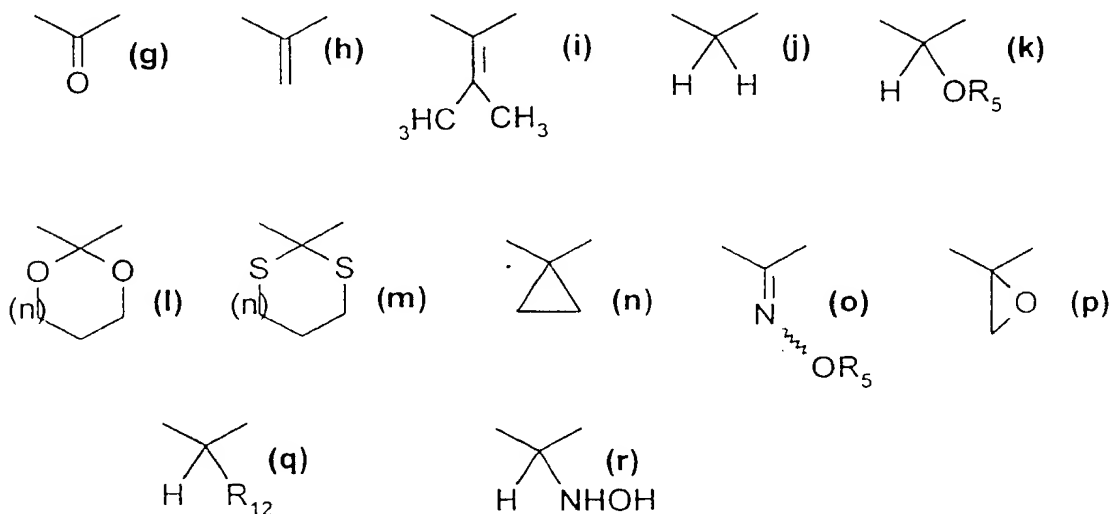
5 dans lesquelles le radical Y est en position ortho ou méta par rapport au radical X, X et Y de ces formules correspondant à X et Y représentés dans la formule (I),

R₈ ayant la signification donnée ci-après,

10

- X représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -SO-, -SO₂-, -N(R₉)- ou un radical choisi parmi les radicaux de formules (g) à (r) suivantes:

15



20

R₅, R₉ et n ayant les significations données ci-après,

- R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe constitué par :

25

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényl de la formule (I) est substitué par au moins deux atomes de carbone,

30

(iii) un radical alkyle linéaire ou ramifié,

(iv) un radical -OR₅,

5 (v) un radical -SR₅,

(vi) un radical polyéther,

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

10

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

15

étant entendu que, lorsque R₂ et R₃ ne forment pas un cycle, au moins un des radicaux R₂ et R₃ a une signification (ii) mentionnée ci-dessus,

20

- R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical -OR₅, un radical polyéther,

25

- R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- R₆ représente :

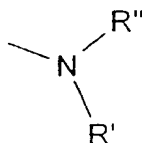
30

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:

35



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

40

(d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

45

- R₇, R'₇ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- n est un nombre entier égal à 0 ou 1,

- R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R₁₂ représente un radical alkyle inférieur,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

4/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényle de la formule (I) est substitué par au moins deux atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux isopropyle, tertibutyle, 1,1-diméthylhexyle et 1,1-diméthyldécyle.

5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins

un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

- 5 7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.
- 10 8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier le radical allyle.
- 15 9/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.
- 20 10/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.
- 25 11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.
- 30 12/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle.
- 35 13/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyéther sont choisis parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.
- 40 14/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- 45

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylcarbonyl)phényl]acrylique.

5 Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylcarbonyl)phényl]acrylique.

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl]acrylique.

10 Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl]acrylique.

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylate d'éthyle.

15 Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) vinyl]phényl} acrylique.

20 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylate d'éthyle.

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylique.

25 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylate d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylique.

30 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)vinyl]phényl} acrylate d'éthyle.

35 Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) vinyl]phényl} acrylique.

3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phényl} acrylate d'éthyle.

40 Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl]phényl} acrylique.

3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

- 5 Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl} acrylique.

3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

- 10 Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl] phenyl} acrylique.

- 15 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)éthyl]phenyl} acrylate d'éthyle.

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) éthyl] phenyl} acrylique.

- 20 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

Acide 3{2-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

- 25 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)cyclopropyl] phenyl} acrylate d'éthyle.

- 30 Acide 3{3-[1-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

- 35 Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

3-{3-[Hydroxyimino-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Acide 3-{3-[Hydroxyimino-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

5 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-yl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Acide 3-{3-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,3] dithian-2-yl]-phenyl}-acrylique

10 Acide 3-{3-[Hydroxylamine-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

15 3-{3-[Hydroxylamine-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Acide 3-{2-[Hydroxylamine-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylique.

20 3-{2-[Hydroxylamine-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl]-phenyl}-acrylate d'éthyle.

Acide {3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque.

25 Acide {3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

Acide {2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

30 Acide {2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propynoïque

35 Acide 3{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

Acide 3{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) cyclopropyl]phenyl} acrylique.

40 Acide 3-{4-Hydroxy-3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

Acide 3-{3-Hydroxy-2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

5 Acide 3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-4-méthoxyphenyl}-acrylique

Acide 3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-3-méthoxyphenyl}-acrylique

10 Acide 3-{4-Hydroxy-3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

Acide 3-{3-Hydroxy-2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylique

15 Acide 3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-4-méthoxyphenyl}-acrylique

20 Acide 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-3-méthoxyphenyl}-acrylique

3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

25 3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

30 3-{2-[1-(5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

35 N-Ethyl-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

N-Ethyl-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

N-Ethyl-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

- 5 *N*-Ethyl-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

1-Morpholin-4-yl-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

10

1-Morpholin-4-yl-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

15

1-Morpholin-4-yl-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

1-Morpholin-4-yl-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propenone

20

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{3-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{2-[1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

25

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{3-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

30

N-(4-Hydroxy-phenyl)-3-{2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-acrylamide

3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

35

3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

3-{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

5 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-propenal

3-{3-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

10 3-{2-[1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

3-{3-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

15 3-{2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-ethyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

20 15/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

R_1 représente le radical $-CO-R_6$

Ar représente les radicaux de formule (c) ou (f)

25 X représente les radicaux de formule (g), (h), (n) ou (m)

30 R_2 et R_3 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

35 16/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

40 17/ Composés selon la revendication 16 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses,

les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopécie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

18/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15.

19/ Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 15 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

20/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15.

21/ Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la
concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 15 est comprise
5 entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

22/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des
revendications 20 ou 21 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

1/2

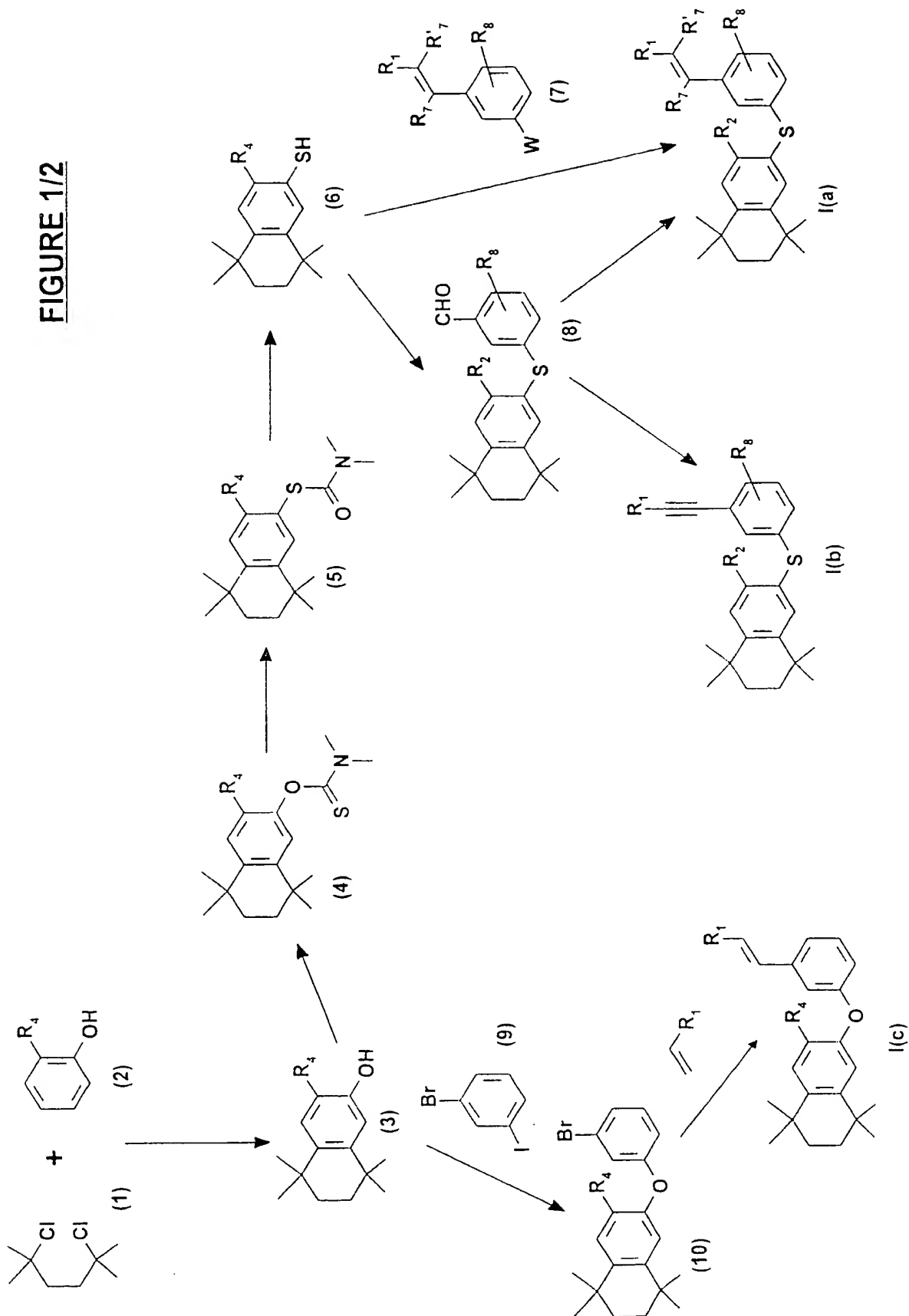
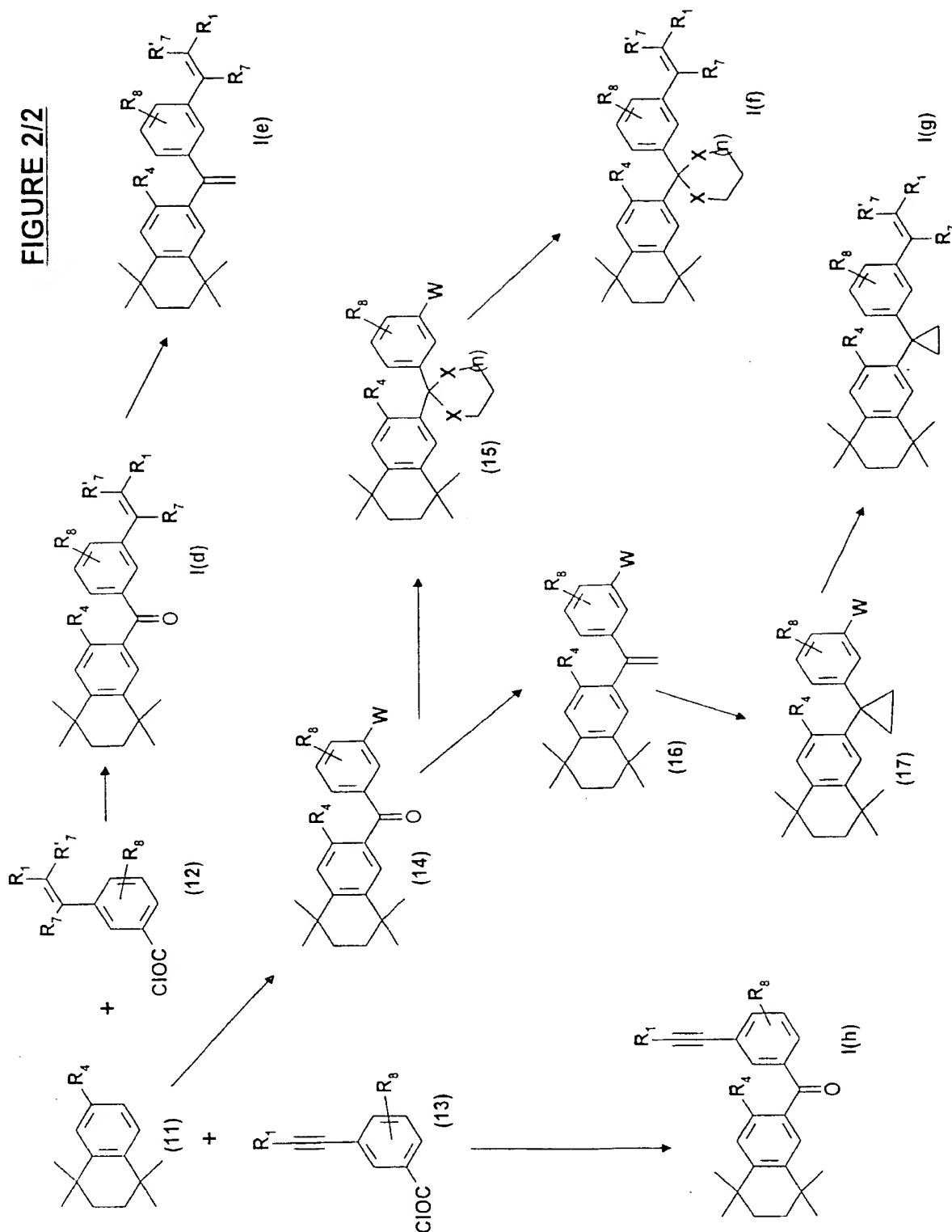
FIGURE 1/2

FIGURE 2/2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. International Application No
PCT/FR 97/02063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C59/84 A61K31/19 A61K31/215 A61K7/00 C07C33/38
C07C47/238 C07C69/618 C07C233/11 C07C239/18 C07C251/48
C07C323/62 C07D295/185 C07D339/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 260 162 A (C.I.R.D.) 16 March 1988 see page 19, line 30 - page 23, line 50; claims; examples XV-XXII --- | 1-7, 9, 12, 15-22 |
| X | GB 2 228 734 A (L'OREAL) 5 September 1990 see page 1, line 1 - page 6, line 15; example 25 --- -/-- | 1-7, 9, 12, 16-22 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 1998

Date of mailing of the international search report

21/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wright, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/FR 97/02063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | FR 2 371 195 A (ROUSSEL-UCLAF) 16 June 1978 see page 2, line 6 - line 11 see page 3, line 12 - line 16 see page 4, line 13 - line 19 see page 5, line 9 - line 31 see page 7, line 3 - line 15 see page 7, line 34 - page 8, line 16 see page 8, line 48 - page 9, line 1 see page 9, line 38 - page 10, line 7 see claims 9-16 --- | 1,3,5,6, 14-21 |
| A | FR 2 278 331 A (ROUSSEL-UCLAF) 13 February 1976 see claims 1,26-30 --- | 1,15 |
| P,X | KUO-LONG YU: "Application of the Heck reaction in the synthesis of truncated naphthoic acid retinoids" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 23, 1996, pages 2859-2864, XP002061556 see the whole document ----- | 1-3, 14-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 97/02063

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0260162 A | 16-03-88 | FR 2601670 A | 22-01-88 |
| | | AU 597396 B | 31-05-90 |
| | | AU 7590387 A | 04-02-88 |
| | | CA 1296352 A | 25-02-92 |
| | | CA 1328605 A | 19-04-94 |
| | | DK 370787 A | 18-01-88 |
| | | ES 2002463 T | 16-01-94 |
| | | FI 873148 A | 18-01-88 |
| | | IE 62598 B | 08-02-95 |
| | | JP 63030433 A | 09-02-88 |
| | | US 4833240 A | 23-05-89 |
| GB 2228734 A | 05-09-90 | LU 86387 A | 07-12-87 |
| | | AU 586920 B | 27-07-89 |
| | | AU 7102287 A | 08-10-87 |
| | | BE 1001948 A | 24-04-90 |
| | | CA 1298292 A | 31-03-92 |
| | | CA 1328611 A | 19-04-94 |
| | | CH 672784 A | 29-12-89 |
| | | DE 3711546 A | 15-10-87 |
| | | DK 170887 A | 05-10-87 |
| | | FR 2601002 A | 08-01-88 |
| | | GB 2189784 A, B | 04-11-87 |
| | | JP 2562142 B | 11-12-96 |
| | | JP 62249939 A | 30-10-87 |
| | | SE 470311 B | 17-01-94 |
| | | SE 8701406 A | 05-10-87 |
| | | US 5093516 A | 03-03-92 |
| | | US 5023363 A | 11-06-91 |
| FR 2371195 A | 16-06-78 | NONE | |
| FR 2278331 A | 13-02-76 | AT 338767 B | 12-09-77 |
| | | AU 7752875 A | 22-07-76 |
| | | BE 824658 A | 22-07-75 |
| | | CA 1060039 A | 07-08-79 |
| | | CH 605570 A | 29-09-78 |
| | | DD 115485 A | 05-10-75 |
| | | DE 2502967 A | 31-07-75 |
| | | DK 671674 A | 29-09-75 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 97/02063

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR 2278331 A | | GB 1461734 A | 19-01-77 |
| | | JP 50101345 A | 11-08-75 |
| | | LU 71700 A | 09-12-75 |
| | | NL 7500785 A | 28-07-75 |
| | | SE 7416057 A | 25-07-75 |
| | | US 4337353 A | 29-06-82 |
| | | ZA 7500292 A | 25-02-76 |
| <hr/> | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  Internationale No
PCT/FR 97/02063

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C59/84 A61K31/19 A61K31/215 A61K7/00 C07C33/38
C07C47/238 C07C69/618 C07C233/11 C07C239/18 C07C251/48
C07C323/62 C07D295/185 C07D339/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | EP 0 260 162 A (C.I.R.D.) 16 mars 1988 voir page 19, ligne 30 - page 23, ligne 50; revendications; exemples XV-XXII --- | 1-7,9, 12,15-22 |
| X | GB 2 228 734 A (L'OREAL) 5 septembre 1990 voir page 1, ligne 1 - page 6, ligne 15; exemple 25 --- -/-- | 1-7,9, 12,16-22 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets. P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wright, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No

PCT/FR 97/02063

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | FR 2 371 195 A (ROUSSEL-UCLAF) 16 juin 1978 voir page 2, ligne 6 - ligne 11 voir page 3, ligne 12 - ligne 16 voir page 4, ligne 13 - ligne 19 voir page 5, ligne 9 - ligne 31 voir page 7, ligne 3 - ligne 15 voir page 7, ligne 34 - page 8, ligne 16 voir page 8, ligne 48 - page 9, ligne 1 voir page 9, ligne 38 - page 10, ligne 7 voir revendications 9-16 --- | 1,3,5,6, 14-21 |
| A | FR 2 278 331 A (ROUSSEL-UCLAF) 13 février 1976 voir revendications 1,26-30 --- | 1,15 |
| P,X | KUO-LONG YU: "Application of the Heck reaction in the synthesis of truncated naphthoic acid retinoids" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 23, 1996, pages 2859-2864, XP002061556 voir le document en entier ----- | 1-3, 14-19 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. Internationale No

PCT/FR 97/02063

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0260162 A | 16-03-88 | FR 2601670 A | 22-01-88 |
| | | AU 597396 B | 31-05-90 |
| | | AU 7590387 A | 04-02-88 |
| | | CA 1296352 A | 25-02-92 |
| | | CA 1328605 A | 19-04-94 |
| | | DK 370787 A | 18-01-88 |
| | | ES 2002463 T | 16-01-94 |
| | | FI 873148 A | 18-01-88 |
| | | IE 62598 B | 08-02-95 |
| | | JP 63030433 A | 09-02-88 |
| | | US 4833240 A | 23-05-89 |
| GB 2228734 A | 05-09-90 | LU 86387 A | 07-12-87 |
| | | AU 586920 B | 27-07-89 |
| | | AU 7102287 A | 08-10-87 |
| | | BE 1001948 A | 24-04-90 |
| | | CA 1298292 A | 31-03-92 |
| | | CA 1328611 A | 19-04-94 |
| | | CH 672784 A | 29-12-89 |
| | | DE 3711546 A | 15-10-87 |
| | | DK 170887 A | 05-10-87 |
| | | FR 2601002 A | 08-01-88 |
| | | GB 2189784 A, B | 04-11-87 |
| | | JP 2562142 B | 11-12-96 |
| | | JP 62249939 A | 30-10-87 |
| | | SE 470311 B | 17-01-94 |
| | | SE 8701406 A | 05-10-87 |
| | | US 5093516 A | 03-03-92 |
| | | US 5023363 A | 11-06-91 |
| FR 2371195 A | 16-06-78 | AUCUN | |
| FR 2278331 A | 13-02-76 | AT 338767 B | 12-09-77 |
| | | AU 7752875 A | 22-07-76 |
| | | BE 824658 A | 22-07-75 |
| | | CA 1060039 A | 07-08-79 |
| | | CH 605570 A | 29-09-78 |
| | | DD 115485 A | 05-10-75 |
| | | DE 2502967 A | 31-07-75 |
| | | DK 671674 A | 29-09-75 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office internationale No

PCT/FR 97/02063

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| FR 2278331 A | | GB 1461734 A | 19-01-77 |
| | | JP 50101345 A | 11-08-75 |
| | | LU 71700 A | 09-12-75 |
| | | NL 7500785 A | 28-07-75 |
| | | SE 7416057 A | 25-07-75 |
| | | US 4337353 A | 29-06-82 |
| | | ZA 7500292 A | 25-02-76 |
| ----- | | | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)